# RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**CYSTADROPS 0.55 %, collyre en solution**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Cystéamine (sous forme de chlorhydrate) ..... 0,55 g

Pour 100 g de solution

Excipient à effet notoire : chlorure de benzalkonium

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution. Solution limpide légèrement visqueuse.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

CYSTADROPS est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans dans le traitement des dépôts cornéaux de cystine dans la cystinose.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Avant de débuter un traitement par CYSTADROPS, il est nécessaire de pratiquer ou de faire pratiquer un examen ophtalmologique comprenant un examen à la lampe à fente, une mesure de l'acuité visuelle et une évaluation de la photophobie (cf. 4.4).

La posologie de CYSTADROPS est de 1 goutte dans chaque œil, 4 fois par jour. Cette posologie pourra être diminuée progressivement en fonction des examens ophtalmiques et de la symptomatologie.

Si une instillation est oubliée, le traitement doit être poursuivi avec l'instillation suivante. La posologie ne doit pas dépasser 4 gouttes par jour dans l'œil ou les yeux atteint(s).

*Population pédiatrique*
La sécurité et l'efficacité chez les enfants âgés de 0 à 2 ans n'a pas encore été établie.

Mode d'administration

Pour éviter toute contamination, il convient de ne pas toucher les paupières, les surfaces voisines ou d'autres surfaces avec l'embout du flacon.

Afin de réduire le passage systémique du collyre, après instillation, appuyer avec un doigt sur le coin de l'œil près du nez puis masser légèrement la paupière supérieure pour étaler le collyre sur la cornée.

Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

## 4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant de débuter un traitement par CYSTADROPS, il est nécessaire de pratiquer ou de faire pratiquer un examen ophtalmologique comprenant un examen à la lampe à fente, une mesure de l'acuité visuelle et une évaluation de la photophobie. Chez les adultes et les enfants âgés de plus de 6 ans, cet examen sera renouvelé trois mois après l'initiation du traitement, puis tous les six mois ou plus fréquemment si nécessaire. Chez les enfants de 2 ans à 6 ans, du fait des données cliniques d'efficacité et de tolérance très limitées dans cette population, le rythme du suivi ophtalmologique devra être plus rapproché.

En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, CYSTADROPS peut provoquer une irritation des yeux. Éviter le contact avec les lentilles de contact souples. Retirer les lentilles de contact avant application et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.

Le chlorure de benzalkonium peut colorer les lentilles de contact souple.

En cas de traitement concomitant par un collyre contenant un principe actif différent, instiller les collyres à 15 minutes d'intervalle.

## 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

## 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du chlorhydrate de cystéamine chez la femme enceinte.

Par voie orale, les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction du bitartrate de cystéamine, dont de la tératogenèse (voir rubrique 5.3.). Aucune étude de reprotoxicité n'est disponible pour la voie oculaire. Les effets de la cystinose non traitée sur la grossesse ne sont pas connus.

C'est pourquoi CYSTADROPS ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre, à moins d'une nécessité absolue. Si une grossesse est diagnostiquée ou prévue, il faut prudemment reconsidérer le traitement et informer le patient du risque tératogène potentiel de la cystéamine.

Allaitement
Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du chlorhydrate de cystéamine chez la femme allaitante. De ce fait, l'allaitement maternel n'est pas recommandé chez les femmes traitées par CYSTADROPS.

Fertilité:
Il n'existe pas de donnée sur les effets de CYSTADROPS sur la fertilité humaine. Par voie orale, une diminution de la fertilité chez le rat a été rapportée avec l'administration de bitartrate de cystéamine (voir rubrique 5.3).

## 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Comme tout traitement ophtalmique, une vision trouble transitoire peut survenir après l'instillation, il est recommandé d'attendre que la vision redevienne normale avant de conduire ou d'utiliser des machines.

CYSTADROPS n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8. Effets indésirables

CYSTADROPS a fait l'objet d'une étude clinique chez 8 enfants et adultes (Etude clinique pilote OCT-1). Une étude clinique de phase III, multicentrique, randomisée comparative actuellement en cours (Etude CHOC) a été menée sur 32 patients.

Compte tenu du faible nombre de sujets étudiés, la fréquence d'effets indésirables est inconnue.

| | |
|---|---|
| Affections oculaires | - Vision trouble<br>- Gêne oculaire<br>- Irritation oculaire<br>- Picotements oculaires<br>- Démangeaisons de l'œil<br>- Sensation de brûlure dans l'œil<br>- Rougeur des yeux<br>- Sensation d'yeux collants<br>- Yeux larmoyants |
| Affections oculaires pouvant être associé à la présence de chlorure de benzalkonium | - Eczéma des paupières<br>- Irritation oculaire |

## 4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

En cas de surdosage, rincer au sérum physiologique stérile.

# 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

## 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Mécanisme d'action

Du fait de la faible vascularisation de la cornée, la cystéamine orale est peu efficace dans le traitement de la cystinose oculaire. En revanche des instillations locales de cystéamine permettent de diminuer le taux de cystine lysosomiale cornéen en favorisant la dissolution des cristaux de cystine. La cystéamine réagit avec la cystine pour former de la cystéine et un complexe cystéine-cystéamine. Le mélange comportant les disulfures est ensuite transporté hors des lysosomes par le système intact de transport de la lysine. La cystéamine est ainsi éliminée des cellules.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Il n'existe pas de données disponibles pour CYSTADROPS chez l'homme. Un effet lié au passage systémique de la cystéamine administrée par voie oculaire n'est pas attendu.

## 5.3. Données de sécurité préclinique

En complément des études non cliniques réalisées avec le bitartrate de cystéamine, des études spécifiques de toxicologie et de pharmacodynamie liées à la formulation de CYSTADROPS (chlorhydrate de cystéamine), collyre en solution visqueuse ont été entreprises.

Une étude pilote à raison de 5 instillations toutes les 20 minutes chez le lapin albinos a montré que le produit était légèrement irritant. L'effet est réversible au bout de 24 heures, le produit n'étant pas plus irritant que le véhicule.

L'étude d'évaluation de la tolérance locale qui a suivi chez le lapin albinos pendant 3 mois a montré que CYSTADROPS, administré 3 ou 6 fois par jour, dans chaque œil, ou son véhicule à raison de 6 fois par jour n'induit pas d'anesthésie ou de dommage à la cornée ou aux organes.

Le produit administré chez le lapin à 3 gouttes par jour dans chaque œil est macroscopiquement bien toléré mais un peu moins bien toléré à 6 gouttes par jour dans chaque œil avec apparition de rougeurs conjonctivales ou d'irritation de la cornée.
Une étude de pharmacodynamie chez la souris knock-out CTNS(-/-) visant à étudier l'efficacité et la tolérance locale a montré une bonne tolérance locale jusqu'à 5 mois après administration de CYSTADROPS à raison de 3 gouttes par jour dans chaque œil suivie d'une période de 2 mois à raison de 6 gouttes par jour dans chaque œil.

Par voie orale, les études sur la reproduction ont mis en évidence des effets embryo-foetotoxiques (résorptions et avortements) chez des rates recevant une dose de cystéamine de 100 mg/kg/jour et chez des lapines recevant 50 mg/kg/jour. Des effets tératogènes ont été décrits chez le rat lorsque la cystéamine est administrée durant la période d'organogenèse à la dose de 100 mg/kg/jour.
Cette dose qui équivaut chez le rat à 0,6 g/m²/jour, correspond à moins de la moitié de la dose d'entretien recommandée en clinique par voie orale qui est de 1,30 g/m²/jour. On a observé une diminution de la fertilité chez des rats à la dose de 375 mg/kg/jour, dose à laquelle la prise de poids a été retardée. A cette dose, un retard de la prise de poids et une diminution de la survie de la progéniture pendant la période d'allaitement ont également été notés. La cystéamine à fortes doses perturbe l'allaitement des nouveau-nés par leur mère. Des doses uniques du médicament inhibent la sécrétion de prolactine chez l'animal. L'administration de cystéamine à des rats nouveau-nés a entraîné l'apparition de cataractes.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Chlorure de benzalkonium

Edétate disodique

Carboxyméthylcellulose sodique

Acide citrique monohydraté

Hydroxyde de sodium

Acide chlorhydrique

Eau pour préparation injectable.

### 6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### 6.3. Durée de conservation

6 mois.

Après première ouverture du flacon, le médicament doit être conservé maximum 7 jours.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon soigneusement fermé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Après première ouverture :

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir rubrique 6.3.

La nuit, conserver le flacon soigneusement fermé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Le jour, conserver le flacon soigneusement fermé entre deux utilisations et, si possible, au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 5 ml en verre brun avec embout compte-gouttes (PVC) et capuchon (HDPE).

## 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Mode d'emploi :

*Préparation du collyre avant la première utilisation :*

1. Se laver soigneusement les mains.

2. Retirer l'opercule vert et la capsule métallique, puis le bouchon gris du flacon.

3. Sortir le compte-gouttes de son sachet et le fixer sur le flacon.

4. Noter la date d'ouverture sur l'étui.

***Utilisation du collyre :***

1. Se laver soigneusement les mains.

2. Ne pas toucher l'œil ou la paupière, ou les surfaces voisines ou d'autres surfaces avec le compte-gouttes.

3. Tenir le flacon tête en bas, le compte-gouttes entre le pouce et l'index.

4. Pencher la tête en arrière. Avec un doigt propre, tirer doucement la paupière inférieure vers le bas pour créer un sillon entre la paupière et l'œil. La goutte sera déposée à cet endroit.

5. Appuyez légèrement sur le compte-gouttes du flacon pour libérer une goutte de CYSTADROPS à chaque fois. Ne pas comprimer le compte-gouttes : il est conçu pour qu'une légère pression suffise.

6. Après instillation, appuyer avec un doigt sur le coin de l'œil près du nez puis masser légèrement la paupière supérieure pour étaler le collyre sur la cornée.

7. Bien refermer le flacon immédiatement après usage et si possible le remettre au réfrigérateur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

**ORPHAN EUROPE S.A.R.L.**
IMMEUBLE « LE WILSON »
70 AVENUE DU GENERAL DE GAULLE
92800 PUTEAUX
FRANCE
TEL : +33 1 47 73 64 58
FAX : +33 1 49 00 18 00
E-MAIL : **atu-cystadrops@orphan-europe.com**

## 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

- Médicament autorisé N°: 589 332-7 ou 34009 589 33 2 7 1

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION

24/09/2013

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de www.ansm.fr.

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Prescription Hospitalière

La prescription de ce médicament est réservée aux ophtalmologistes et aux néphrologues.